Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Steglitz

Direktor: Prof. Dr. R. Schröder

# DER EINFLUSS VON CANRENOAT-KALIUM (Aldactone pro injectione®) AUF INFARKTGRÖSSE UND ISCHÄMIEAUSMASS BEIM EXPERIMENTELLEN MYOKARDINFARKT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Rudi Cordes aus Fleckenberg
Berlin 1976

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Steglitz

Direktor: Prof. Dr. R. Schröder

# DER EINFLUSS VON CANRENOAT-KALIUM (Aldactone pro injectione®) AUF INFARKTGRÖSSE UND ISCHÄMIEAUSMASS BEIM EXPERIMENTELLEN MYOKARDINFARKT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Rudi Cordes aus Fleckenberg
Berlin 1976

Referent: Prof. Dr. R. Schröder

Korreferent: Prof. Dr. Th.Dissmann

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 19.11.1976

Inhaltsverzeichnis: Seite


| | | |
|---|---|---|
| 1. | Einleitung | 4 |
| 1.1 | Methodik | 6 |
| 1.1.1 | Operatives Vorgehen | 6 |
| 1.1.2 | Elektrokardiographische Ableittechnik | 8 |
| 1.1.3 | Auswertung | 10 |
| 1.2 | Verwendete Pharmaka | 10 |
| 2. | Ergebnisse | 11 |
| 2.1 | Tabellen | 15 |
| 2.2 | Abbildungen | 20 |
| 3. | Diskussion | 25 |
| 4. | Literaturverzeichnis | 30 |
| 5. | Lebenslauf | 36 |

Einleitung:

Die Prognose eines Patienten mit Myokardinfarkt hängt im wesentlichen von der Infarktgröße ab,da diese den Schweregrad der hämodynamischen Auswirkungen ( HARNARAYAN et al.1970,BRESHNAHAN et al. 1970,PAGE et al.1971,KARLINER und ROSS 1971,WEBER etal. 1973) und auch die Todesrate in der frühen und späteren Phase nach akutem Infarkt ( KARLINER und ROSS 1971,SOBEL et al. 1972,KOSTUK et al. 1973 ) bestimmt.Während die Mortalitätsrate durch Arrhythmien beim Infarkt deutlich zurückgegangen ist,hat sich die Sterblichkeitsrate durch Versagen des Herzens als Pumpe bisher nicht wesentlich beeinflussen lassen.

Maßgeblich für die sich ausbildende Infarktgröße ist das Verhältnis $O_2$-Antransport zu $O_2$-Verbrauch im ischämischen Gebiet,wobei die Güte des Blutzuflusses zum Ischämiegebiet über die Kollateralen eine wesentliche Rolle spielt ( SCHLEY et al. 1970).

Eine Reihe von Untersuchungen bezeugen,daß die im experimentellen Myokardinfarkt mit epikardialen Ableitungen nachgewiesenen ST-Streckenveränderungen tatsächlich in eindeutiger Beziehung zum veränderten Stoffwechsel stehen.So fanden CASE et al.1966 eine eindeutige Beziehung zwischen dem Einsetzen der ST-Streckenveränderungen und den Veränderungen im pH,der Laktatproduktion und dem Kaliumfluß im Blut aus venösen Koronargefäßen.

SCHEUER und BRACHFELD (1966) weisen eine enge Beziehung zwischen anaeroben Stoffwechsel und ST-Streckenhebungen nach Reduktion des Koronarflusses nach.

SAYEN et al. (1958) konnten 5 Minuten nach Infarkt Zonen mit niedrigen $pO_2$-Drücken in Gebieten mit ST-Streckenhebungen finden.

WEGRIA et al.(1949) berichten,daß das Ausmaß der ST-Streckenhebungen von der Größe des experimentell erzeugten Koronarverschlusses abhängt.

MAROKO et al.(1971) kontten klare Korrelationen zwischen dem Ausmaß der ST-Streckenhebungen 15 Minuten nach Koronarverschluß und der Abnahme der CPK-Konzentration im Myokard 24 Stunden später feststellen,wobei diese Beziehung auch nach pharmakologisch bewirkten ST-Streckenveränderungen unter ß-Blockern bestehen blieb.

KARLSSON et al. (1973) wiesen mit der von MAROKO eingeführten EKG-Ableittechnik nach,daß in Gebieten mit ST-Streckenhebungen im epikardialen EKG hohe Laktatspiegel und niedrige ATP- und Kreatininphosphatspiegel zu messen waren,während in Gebieten mit isoelektrischen ST-Streckenveränderungen keine Laktatakkumulationen gefunden wurden.

Danach sind Gebiete mit ST-Streckenerhöhungen Gebiete verstärkter subendokardialer und epikardialer Ischämie und anaeroben Stoffwechsels.Ebenso sind elektrophysiologische Untersuchungen an der Einzelzelle vorgenommen worden,die eine gute Korrelation zwischen der elektrophysiologischen Veränderung der myokardialen Einzelzelle und den ST-Streckenhebungen im epikardialen EKG nachweisen (TOYOSHIMA et al. 1965).

Bei vielen bei der Therapie des Myokardinfarktes angewendeten Pharmaka,wie Digitalis,Isoproterenol,Bretylium,Glucagon u.a. besteht nach MAROKO die Gefahr,daß sich darunter Ausmaß und Ausdehnung der Myokardischämie verstärken und damit die sich endgültig ausbildende Infarktfläche vergrößert wird.

Neue positiv inotrop wirksame Substanzen müssen unter diesem

Gesichtspunkt untersucht werden.Idealerweise sollte eine positiv inotrop wirksame Substanz die Hämodynamik verbessern und gleichzeitig die Infarktfläche verkleinern.
Wir haben deshalb die positiv wirksame Substanz Canrenoat-Kalium (Aldactone pro injectione$^{R}$) (SCHRÖDER et al.1971) im Vergleich zu Digitalis in bezug auf Ausdehnung und Ausmaß des Myokardinfarktes untersucht.Über die dabei nachgewiesenen günstigen hämodynamischen Auswirkungen wird an anderer Stelle berichtet (KÜTTER et al.1974).

Methodik:

Unsere Untersuchungen wurden an 16-25 kg schweren Bastardhunden in Nembutalnarkose (Pentobarbital)durchgeführt,das einmalig intravenös (25mg/kg Körpergewicht) verabreicht wurde, bzw. bei der Ausführung von elektrokardiographischen und hämodynamischen Messungen mit einer Dauerinfusion (7mg/kg Körpergewicht/h in 5%-iger Glukoselösung) weiter zugeführt wurde.Durch die Nembutalinfusion soll die Narkosetiefe und der negativ inotrope Einfluß von Nembutal auf die linksventrikuläre Hämodynamik,wie sie auch von KRAYENBÜHL (1969) beschrieben wurde,über die gesamte Versuchsdauer konstant gehalten werden.

Operatives Vorgehen:

Nach linksseitiger Thorakotomie und Perikardiotomie parallel zum n.phrenicus wurde das Perikard mit einigen Haltenähten an der Haut fixiert.In Höhe des linken Herzohres wurde die a.coronaria descendens freipräpariert und ein aufblasbarer Ballonmechanismus (siehe auch CHIMOSKEY et al.1967 HOOD et al.

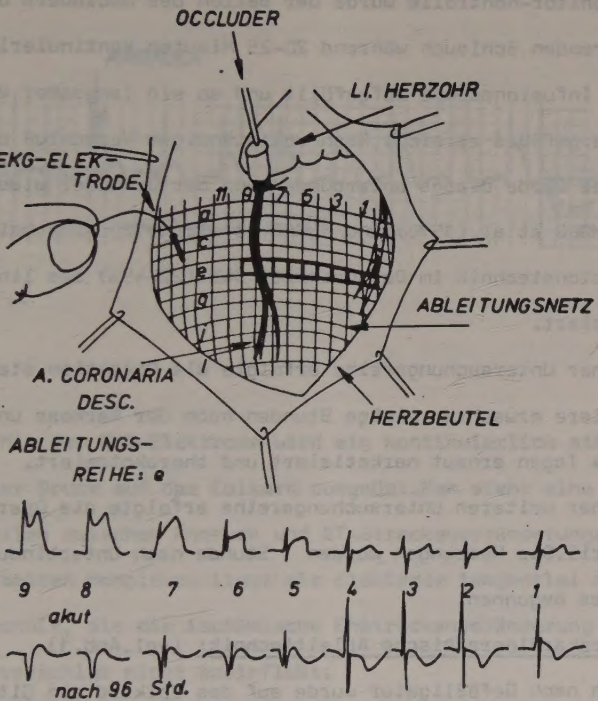


Abb.1: Schematische Übersicht des Operationsfeldes am freigelegten Herzen.Das Perikard ist mit einigen Haltenähten an der Haut fixiert.Auf der Herzoberfläche liegt ein Ableitungsnetz (Quadratgröße:0,35 0,35cm) aus Gittergardine,das am Perikard befestigt ist.Der Occluder umfaßt die a.coronaria descendens. Mit der im Text beschriebenen Elektrode wird das epikardiale EKG abgeleitet.Ableitungsstellen sind die Quadrate 1-11 und a-l. Im unteren Teil der Abbildung werden als Beispiele die Ableitungen der Reihe e gezeigt,und zwar die akute Phase (1 Stunde nach Occlusion) und der Zustand 96 Stunden nach Occlusion des Koronargefäßes.Weitere Erläuterungen siehe Text.

1970),der sogenannte Occluder,um das Gefäß gelegt.Unter ständiger EKG-Monitor-Kontrolle wurde der Ballon des Occluders über den zuführenden Schlauch während 20-25 Minuten kontinuierlich mittels einer Infusionspumpe aufgefüllt und so ein langsamer Verschluß des Koronargefäßes erreicht.Nach vollständigem Verschluß des Gefäßes wurde dieses unterbunden und der Occluder wieder entfernt. Nach HOOD et al.(1970) und KUMAR et al.(1972) sind bei dieser Occlusionstechnik im Durchschnitt 34% (22-49%) des linken Ventrike infarziert.

In einer Untersuchungsreihe erfolgte die Operation steril. Die Tiere erwachten einige Stunden nach der Narkose und wurden nach 4 Tagen erneut narkotisiert und thorakotomiert.

In einer weiteren Untersuchungsreihe erfolgte die Operation unsteril.Die Messungen wurden 1 Stunde nach Unterbindung des Gefäßes begonnen.

Elektrokardiographische Ableittechnik: (vgl.Abb.1)

50 min nach Gefäßligatur wurde auf das Epikard ein Gitter aus Gardinenstoff (0,35 x 0,35 cm ) gelgt und dieses an 4 Punkten am Perikard durch Naht fixiert. Es wurde sorgfältig darauf geachtet,daß die Beweglichkeit des Herzens dadurch nicht eingeschränkt wurde.Die Topographie von Gitter und Gefäßanatomie wurd mittels einer Polaroidkamera festgehalten und während des weiteren Versuchsablaufes kontrolliert.Verschiebungen sind nicht beobachtet worden.Mit einer Metallelektrode (1mm Durchmesser und 2cm Länge),die mit einer unipolaren Ableitung des EKG verbunde war,wurde jedes einzelne Quadrat nacheinander abgeleitet.

Wie aus Abbildung 2 zu erkennen ist,können durch stärkeren Andruck druckbedingte Veränderungen des epikardialen EKG bewirkt werden.

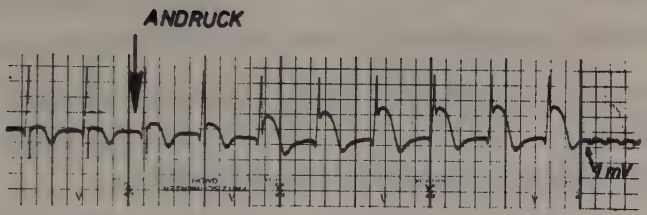


Abb.2: Mit der EKG-Elektrode wird ein kontinuierlich stärker werdender Druck auf das Epikard ausgeübt.Man sieht eine deutliche Korrelation zwischen Andruck und ST-Streckenveränderungen. Bei den ersten beiden Komplexen liegt die Elektrode tangential am Epikard , eine Technik, die die ischämische Enstreckenveränderung nach Koronarverschluß nicht beeinflußt.

Die Elektrode wurde deshalb zur Vermeidung dieser mechanischen EKG-Veränderungen tangential mit dem Epikard des jeweiligen Quadrates in Berührung gebracht.Bei jedem Ableitungsdurchgang wurden etwa 100-120 Einzelquadrate in ca.5 min registriert.

Auswertung:

Bei der Auswertung des epikardialen EKG wurden

1.die Zahl n aller ST-Streckenhebungen (nST),die mehr als 1mV ,bei einem weiteren Auswertungsvorgang die mehr als 2mV über der Isoelektrischen lagen und

2. die Summe aller ST-Streckenhebungen,die 1 mV überstiegen geteilt durch die Zahl n der ST-Streckenhebungen über 1mV (Summe ST/n) berechnet.Dies ergibt die mittlere ST-Streckenhebung.

Die statistische Auswertung erfolgte für die EKG-Veränderungen nach dem WILCOXON - Test für Paardifferenzen.

Verwendete Pharmaka:

Canrenoat-Kalium (Aldactone pro injectione$^{R}$) wurde in einer Dosierung von 20mg/kg Körpergewicht verabreicht.

Digoxin wurde 0,02mg/kg Körpergewicht appliziert.

Die elektrokardiographischen Messungen wurden 1 Stunde nach Gefäßverschluß,beziehungsweise 1 Stunde nach Beendigung aller operativer Maßnahmen 4 Tage nach Infarkt durchgeführt.

Es wurde mit einer Basismessung begonnen.

Ergebnisse:

Die Resultate unserer Untersuchungen ergeben sich aus Versuchen an insgesamt 22 Hunden.

Es erfolgte eine Aufteilung in drei Versuchsreihen:

1. Aldactone - Digitalis - Gabe: 1 Stunde nach Occlusion des Koronargefäßes.

   Hierbei wurden die Messungen 1 Stunde nach Beendigung der Gefäßocclusion mit einer Basismessung begonnen.Weitere Messungen wurden 20,40 und 60 Minuten nach intravenöser Gabe von Canrenoat-Kalium und 20 und 40 Minuten nach Gabe von Digitalis angestellt.

2. Digitalis - Aldactone - Gabe: 1 Stunde nach Occlusion des Koronargefäßes.

   Diese Versuchsreihe ist eine Umkehrung der unter 1.genannten. Es wurde zunächst Digitalis und dann Canrenoat - Kalium appliziert. Die Messzeitpunkte wurden beibehalten.

3. Aldactone - Digitalis - Gabe: 96 Stunden nach Occlusion des Koronargefäßes.

   Die Tiere dieser Versuchsreihe waren steril operiert und anschließend chirurgisch versorgt worden.Sie wurden 4 Tage nach Verschluß des Gefäßes erneut thorakotomiert.

   Auch hier wurde zu den obengenannten Messzeitpunktengemessen.

Die Messzeitpunkte wurden mit römischen Ziffern benannt,und zwar Basis = 0, 20,40 und 60 min nach Aldactone = I,II und III. 20 und 40 min nach Digitalis = IV und V.

Zu 1.: Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in den Abbildungen 3 und4 und in den Tabellen 1 und 2 dargestellt. Hiernach tritt 20 Minuten nach intravenöser Applikation von Aldactone pro injectione® eine Senkung der ST-Strecke um 22% gegenüber dem Ausgangswert ein. Nach 40 und 60 Minuten unterscheiden sich die Werte nicht mehr signifikant vom Basiswert 1 Stunde nach Gefäßverschluß.
In den anschließenden Messungen unter Digitalis finden sich keine gerichteten ST-Streckenveränderungen.
Signifikanzen: Zeitpunkt 0:I $p \leq 0{,}05$

Die in Tabelle 2 und Abbildung 4 dargestellten Ergebnisse zeigen ebenfalls eine vorübergehende Abnahme der Zahl der ST-Streckenhebungen von 1 mV (2mV) und darüber um 12% (18%).
Signifikanzen: Zeitpunkt 0:I $p \leq 0{,}05$
Auch hier keine weiterem signifikanten Veränderungen.

Zu 2.: In dieser umgekehrten Reihenfolge der Messreihen,also zunächst Digitalis und dann Aldactone pro injectione® wurden die in Tabelle 3 und 4 und Abbildung 5 und 6 dargestellten Werte gemessen. Unter Digitalis treten keine signifikanten Veränderungen auf.
Nach Gabe von Aldactone pro injectione® erfolgt jedoch eine Abnahme der ST-Streckenhebungen um 43%. Die Ergebnisse 60 Minuten nach Aldactone pro injectione® liegen mit einer Verminderung um 21% immer noch unter denen der Basismessung.

| Signifikanzen: | Zeitpunkt | | |
|---|---|---|---|
| | | 0 : IV | ------ |
| | | 0 : V | ------ |
| | | 0 : I | $p \leq 0,05$ |
| | | 0 : II | $p \leq 0,05$ |
| | | 0 : III | $p \leq 0,05$ |
| | | V : I | $p \leq 0,05$ |

Sämtliche unter Canrenoat-Kalium gemessenen Werte haben also zur Basis eine signifikante Veränderung erfahren.

Die Zahl der ST-Strecken von 1 mV (2 mV) und darüber erfährt nach Digitalis ebenfalls keine signifikante Veränderung.

Nach 20 und 40 Minuten Canrenoat-Kalium-Wirkung ist jedoch auch hier eine signifikante Reduzierung zu beobachten.

Die Zahl der ST-Streckenhebungen von 1 mV und darüber vermindert sich um 18%,die von 2 mV und darüber um 26%.

| Signifikanzen: | Zeitpunkt | | |
|---|---|---|---|
| | | 0 : IV | ------- |
| | | 0 : V | ------- |
| | | 0 : I | $p \leq 0,05$ |
| | | 0 : II | $p \leq 0,05$ |
| | | 0 : III | ------- |
| | | V : I | $p \leq 0,05$ |

Zu 3.: In dieser Versuchsgruppe mit 4 Tage alten experimentellen Myokardinfarkten ist eine Abnahme des Ausmaßes und der Ausdehnung der Ischämie auf Grund des epikardialen EKG nicht zu erkennen. Eine Umkehrung dieser Versuchsreihe erübrigte sich deshalb. Die Werte dieser Untersuchungen sind in den Tabellen 5 und 6 und in den Abbildungen 7 und 8 dargestellt.

Neben diesen unter Medikation angestellten Untersuchungen wurden zu den Versuchsreihen 1 , 2 und 3 Kontrollversuche,das heißt,Versuche ohne Medikation durchgeführt. Die Kontrollwerte

für 1 und 2 sind in den Tabellen 7 und 8 und den Abbildungen 9 und 10 wiedergegeben. In beiden Auswertungsreihen (SummeST/n und n ST) ist eine Zunahme von Ausmaß und Ausdehnung der Ischämie festzustellen.

In Tabelle 9 und 10 und in Abbildung 11 und 12 findet man die Kontrollwerte zu 3. Hier sind keine wesentlichen Veränderungen zu bemerken.

Tabelle 1 : Meßbeginn 60 min nach Koronarverschluß

Aldactone - Digitalis - Gabe (Summe ST/n)

| Hund-No. | Messzeiten nach Aldactone | | | nach Digitalis | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Basis | 20' | 40' | 60' | 20' | 40' |
| 1 | 2,25 | 1,03 | 1,26 | 2,20 | 2,97 | 2,58 (n=55) |
| 2 | 3,33 | 3,04 | 3,13 | 3,43 | 4,26 | 3,25 (n=60) |
| 3 | 2,16 | 2,30 | 2,58 | 2,64 | 2,91 | 3,18 (n=53) |
| 4 | 4,28 | 2,39 | 2,59 | 3,09 | 2,68 | 3,08 (n=68) |
| 5 | 2,56 | 2,46 | 2,86 | 2,52 | 2,08 | 1,74 (n=52) |
| 6 | 1,63 | 1,20 | 1,73 | 1,86 | 1,26 | 1,43 (n=62) |
| Mittelwert: | 2,70 | 2,07 | 2,36 | 2,62 | 2,69 | 2,53 |
| | ±0,95 | ± 0,78 | ±0,72 | ±0,58 | ±1,0 | ±0,78 |

Tabelle 2 : Meßbeginn 60 min nach Koronarverschluß

Aldactone - Digitalis - Gabe ( n ST )

Zahl der ST-Streckenhebungen von 1 mV (2mV) und darüber:

| Hund-No. | Messzeiten nach Aldactone | | | nach Digitalis | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Basis | 20' | 40' | 60' | 20' | 40' |
| 1 | 43(30) | 27(21) | 34(15) | 47(35) | 46(42) | 44(36) |
| 2 | 52(40) | 47(42) | 52(38) | 52(54) | 48(41) | 45(38) |
| 3 | 44(33) | 43(28) | 42(33) | 43(34) | 44(35) | 47(34) |
| 4 | 60(47) | 49(32) | 45(43) | 53(43) | 51(33) | 51(36) |
| 5 | 46(25) | 47(20) | 49(28) | 46(24) | 38(13) | 46(16) |
| 6 | 48(20) | 45(14) | 51(23) | 50(22) | 48(23) | 39(24) |
| Mittelwert: | 48,8 | 43,0 | 45,5 | 48,5 | 46,0 | 45,3 |
| | ± 6,34 | ± 8,1 | ±6,77 | ±3,8 | ±4,14 | ±3,94 |
| | (32,5 | (26,17 | (30,0 | (33,38 | (31,16 | (30,7 |
| | ±9,85) | ±10,0) | ±10,2) | ±9,45) | ±11,2) | ±8,73) |

Tabelle 3 : Meßbeginn 60 min nach Koronarverschluß

Digitalis - Aldactone - Gabe (Summe ST/n)

| Hund-No. | Messzeiten nach Digitalis | | | nach Aldactone | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Basis | 20' | 40' | 20' | 40' | 60' | |
| 1 | 1,72 | 1,38 | 1,14 | 0,65 | 0,57 | 1,1mV | (n=66) |
| 2 | 3,41 | 2,75 | 3,26 | 2,76 | 3,27 | 3,35 | (n=94) |
| 3 | 3,75 | 4,30 | 4,56 | 1,96 | 2,62 | 3,19 | (n=68) |
| 4 | 6,0 | 6,82 | 7,29 | 2,46 | 4,55 | 4,69 | (n=46) |
| 5 | 3,96 | 3,55 | 3,63 | 2,88 | 3,01 | 2,67 | (n=89) |
| Mittelwert: | 3,76 | 3,76 | 4,02 | 2,14 | 2,80 | 3,0 | |
| | ±1,53 | ±2,02 | ±1,87 | ±0,91 | ±1,44 | ±1,3 | |

Tabelle 4 : Meßbeginn 60 min nach Koronarverschluß

Digitalis - Aldactone - Gabe ( n ST )

Zahl der ST-Streckenhebungen von 1 mV (2mV) und darüber:

| Hund-No. | Messzeiten nach Digitalis | | | nach Aldactone | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Basis | 20' | 40' | 20' | 40' | 60' |
| 1 | 57(29) | 46(15) | 42(15) | 25(2) | 25(4) | 44(15) |
| 2 | 82(68) | 77(55) | 80(61) | 78(58) | 82(61) | 73(61) |
| 3 | 53(43) | 56(54) | 54(49) | 45(34) | 49(41) | 57(46) |
| 4 | 43(43) | 43(42) | 44(44) | 37(32) | 29(29) | 34(30) |
| 5 | 84(74) | 81(72) | 84(69) | 84(66) | 82(64) | 79(59) |
| Mittelwert: | 63,8 | 60,6 | 60,8 | 53,8 | 53,6 | 57,4 |
| | ±18,27 | ±17,53 | ±19,93 | ±25,92 | ±27,91 | ±19,95 |
| | (51,4 | (47,6 | (47,6 | (38,4 | (39,8 | (42,2 |
| | ±18,9) | ±21,13) | ±20,71 ) | ±25,15) | ±24,67) | ±19,61) |

Tabelle 5 : Meßbeginn 96 Stunden nach Koronarverschluß

Aldactone - Digitalis - Gabe (Summe ST/n)

| Hund-No. | Messzeiten nach Aldactone | | | nach Digitalis | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Basis | 20' | 40' | 60' | 20' | 40' | |
| 1 | 0,88 | 1,38 | 0,78 | 0,79 | 1,18 | 0,99mV | (n=82) |
| 2 | 1,20 | 1,33 | 1,24 | 1,10 | 1,28 | 1,08 | (n=39) |
| 3 | 1,59 | 1,46 | 1,60 | 1,58 | 1,52 | 1,46 | (n=80) |
| 4 | 1,01 | 1,21 | 1,28 | 1,21 | 1,09 | 1,27 | (n=38) |
| 5 | 1,10 | 1,18 | 1,12 | 1,09 | 1,18 | 1,13 | (n=56) |
| Mittelwert: | 1,16 ±0,27 | 1,31 ±0,12 | 1,20 ±0,30 | 1,15 ±0,26 | 1,25 ±0,16 | 1,19 ±0,18 | |

Tabelle 6 : Meßbeginn 96 Stunden nach Koronarverschluß

Aldactone - Digitalis + Gabe ( n ST )

Zahl der ST-Streckenhebungen von 1 mV (2mV) und darüber:

| Hund-No. | Messzeiten nach Aldactone | | | nach Digitalis | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Basis | 20' | 40' | 60' | 20' | 40' |
| 1 | 46(12) | 76(12) | 47(3) | 46(5) | 75(9) | 68(5) |
| 2 | 30(9) | 33(14) | 31(10) | 27(5) | 32(10) | 29(8) |
| 3 | 66(42) | 68(31) | 74(40) | 71(39) | 71(38) | 71(31) |
| 4 | 27(3) | 30(9)) | 32(8) | 32(6) | 31(5) | 34(7) |
| 5 | 44(9) | 41(11) | 41(10) | 45(5) | 43(10) | 42(9) |
| Mittelwert: | 42,6 ±15,52 | 49,6 ±21,03 | 45,0 ±17,52 | 44,2 ±17,08 | 50,4 ±21,21 | 48,8 ±19,5 |
| | (14,2 ±15,74) | (15,4 ±8,9) | (14,2 ±14,7) | (12,0 ±15,1) | (14,4 ±13,35) | (12,0 ±10,72) |

Tabelle 7 : Meßbeginn 60 min nach Koronarverschluß

Kontrollversuche (Summe ST/n)

| Hund-No. | Messzeiten nach Basismessung | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Basis | 20' | 40' | 60' | 80' | 100' | |
| 1 | 1,0 | 1,12 | 1,67 | 2,34 | 2,96 | 2,62mV | (n=5 |
| 2 | 3,02 | 2,21 | 2,21 | 2.34 | 2,75 | 1,93 | (n=7 |
| 3 | 8,09 | 7,68 | 6,19 | 6,65 | 6,7 | 6,76 | (n=6 |
| 4 | 5,0 | 6,06 | 7,15 | 7,68 | 7,38 | 7,88 | (n=4 |
| Mittelwert: | 4,29 | 4,27 | 4,31 | 4,75 | 4,95 | 4,78 | |
| | ±3,02 | ±3,11 | ±2,77 | ±2,82 | ±2,43 | ±2,94 | |

Tabelle 8 : Meßbeginn 60 min nach Koronarverschluß

Kontrollversuche ( n ST )

Zahl der ST-Streckenhebungen von 1 mV (2mV) und darüber:

| Hund-No. | Messzeiten nach Basismessung | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Basis | 20' | 40' | 60' | 80' | 100' |
| 1 | 34(16) | 37(16) | 47(28) | 45(34) | 51(41) | 50(42) |
| 2 | 59(45) | 59(38) | 55(43) | 59(48) | 67(54) | 56(39) |
| 3 | 55(50) | 58(51) | 61(55) | 59(55) | 60(54) | 61(54) |
| 4 | 34(30) | 37(35) | 41(36) | 41(36) | 38(34) | 41(39) |
| Mittelwert: | 45,5 | 47,75 | 51,0 | 51,0 | 54,0 | 52,0 |
| | ±13,4 | ±12,42 | ±8,8 | ±9,38 | ±12,52 | ±8,6 |
| | (35,25 | (35,0 | (40,5 | (43,25 | (45,75 | (43,5 |
| | ±15,4) | ±14,45) | ±11,45) | ±9,98) | ±9,95) | ±7,14) |

Tabelle 9 : Meßbeginn 96 Stunden nach Koronarverschluß

Kontrollversuche (Summe ST/n)

| Hund-No. | Messzeiten nach Basismessung | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Basis | 20' | 40' | 60' | 80' | 100' | |
| 1 | 0,70 | 0,67 | 0,55 | 0,58 | 0,79 | 0,67mV | (n=1 |
| 2 | 0,90 | 0,81 | 0,67 | 0,62 | 0,93 | 0,83 | (n=6 |
| Mittelwert: | 0,80 | 0,74 | 0,61 | 0,60 | 0,86 | 0,75 | |

Tabelle 10: Meßbeginn 96 Stunden nach Koronarverschluß

Kontrollversuche ( n ST )

Zahl der ST-Streckenhebungen von 1 mV (2mV) und darüber:

| Hund-No. | Messzeiten nach Basismessung | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Basis | 20' | 40' | 60' | 80' | 100' |
| 1 | 8(0) | 7(0) | 2(0) | 4(0) | 11(0) | 6(0) |
| 2 | 42(3) | 39(0) | 36(0) | 43(0) | 48(1) | 39(2) |
| Mittelwert: | 25(1,5) | 23(0) | 19(0) | 23,5(0) | 29,5(0,5) | 22,5(1) |

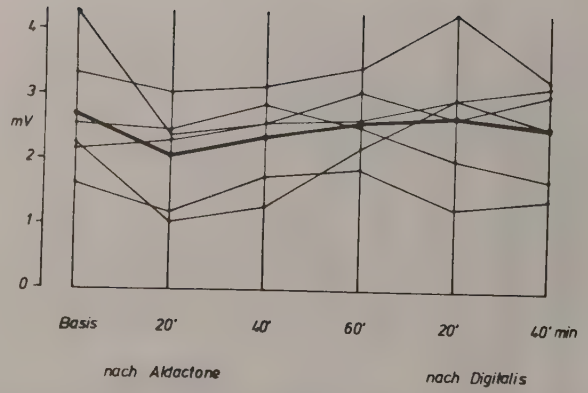


Abb.3:Ausmaß der Ischämie (60 min nach Occlusion)
Aldactone - Digitalis - Gabe
Abszisse:Meßzeitpunkte
Ordinate:Mittlere ST-Streckenhebung (mV)
dünne Linie=Mittelwerte der jeweiligen Versuche
dicke Linie=Mittelwerte aus allen Versuchen

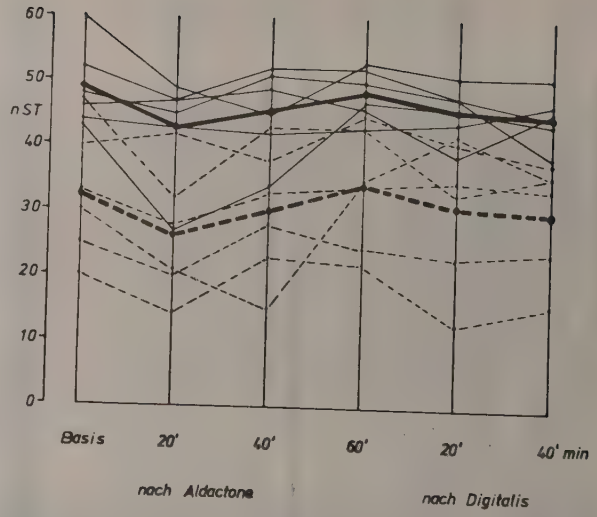


Abb.4:Ausdehnung der Ischämie (60 min nach Occlusion)
Aldactone- Digitalis - Gabe
Abszisse:Meßzeitpunkte
Ordinate:Zahl der ST-Streckenhebungen
dünne durchgezogene Linie=nST≧1mV der jeweiligen Versuche;dicke durchgezogene Linie=Mittelwerte von nST≧1mV aus allen Versuchen;dünne gestrichelte Linie=nST≧2mV der jeweiligen Versuche;
dicke gestrichelte Linie=Mittelwerte von nST≧2mV aus allen Versuchen

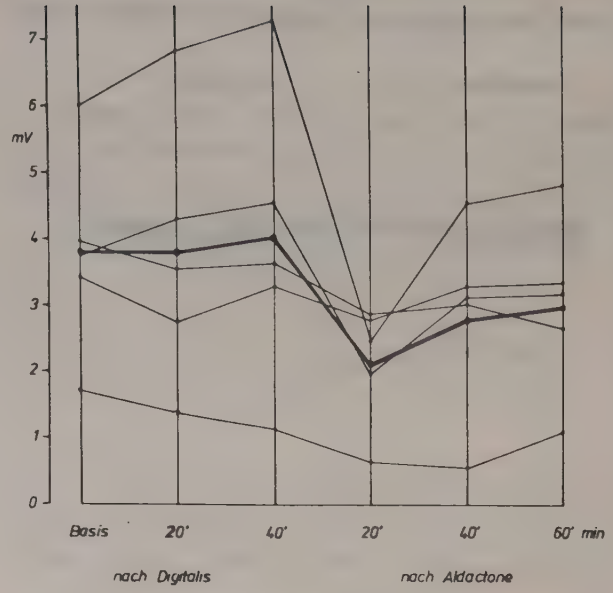


Abb.5:Ausmaß der Ischämie (60 min nach Occlusion)
Digitalis - Aldactone - Gabe
(Vgl.Legende zu Abb. 3)

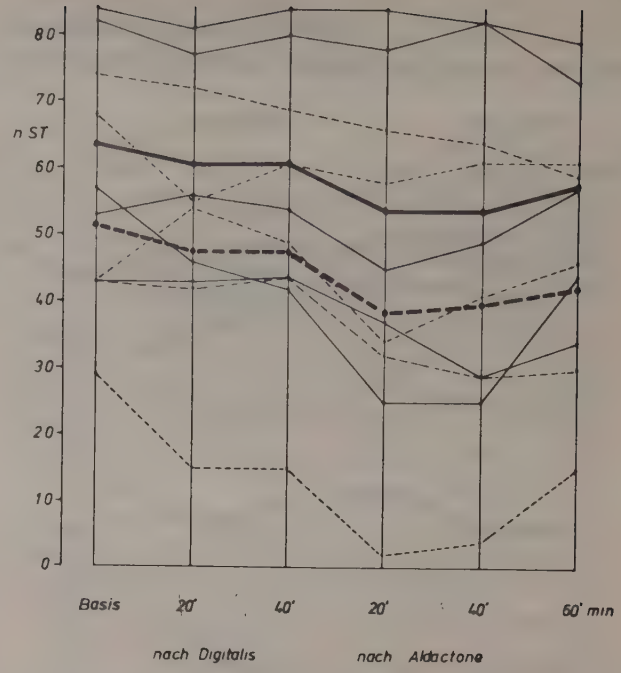


Abb.6:Ausdehnung der Ischämie (60 min nach Occlusion)
Digitalis - Aldactone - Gabe
(Vgl.Legende zu Abb.4)

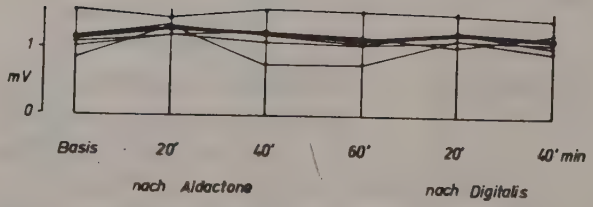


Abb.7: Ausmaß der Ischämie (96 Stunden nach Occl.)
Aldactone - Digitalis - Gabe
(Vgl. Legende zu Abb.3)

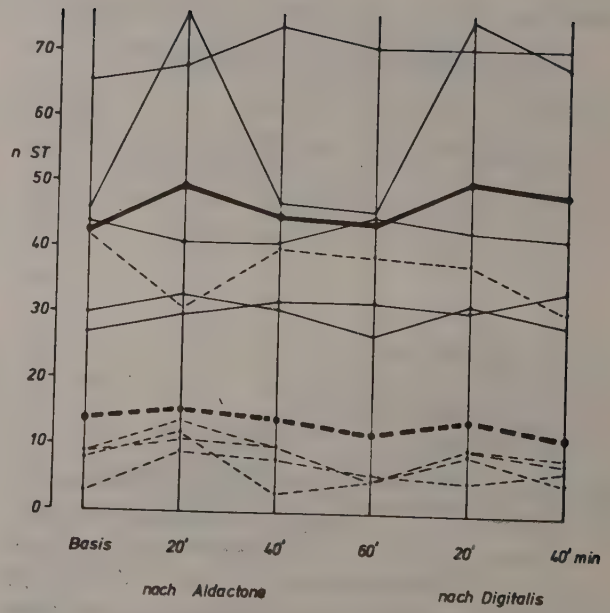


Abb.8: Ausdehnung der Ischämie (96 Stunden nach Occl.)
Aldactone - Digitalis - Gabe
(Vgl. Legende zu Abb.4)

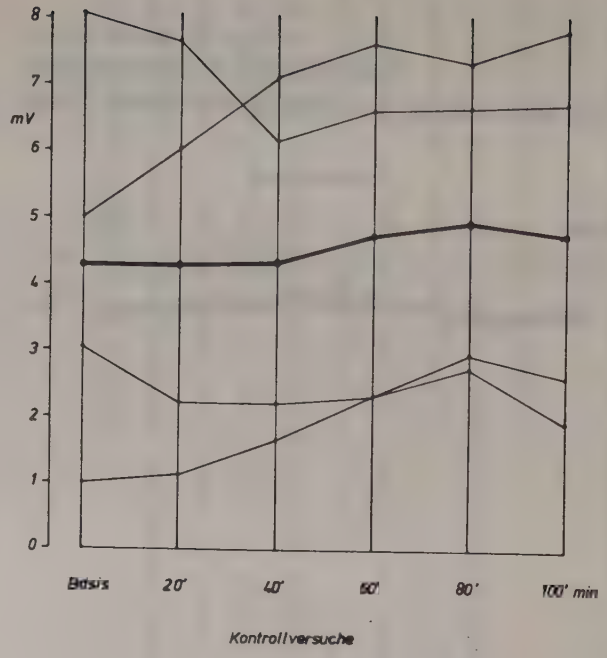


Abb.9: Ausmaß der Ischämie (60 min nach Occlusion)
Kontrollversuche = Leerversuche
(Vgl. Legende zu Abb.3)

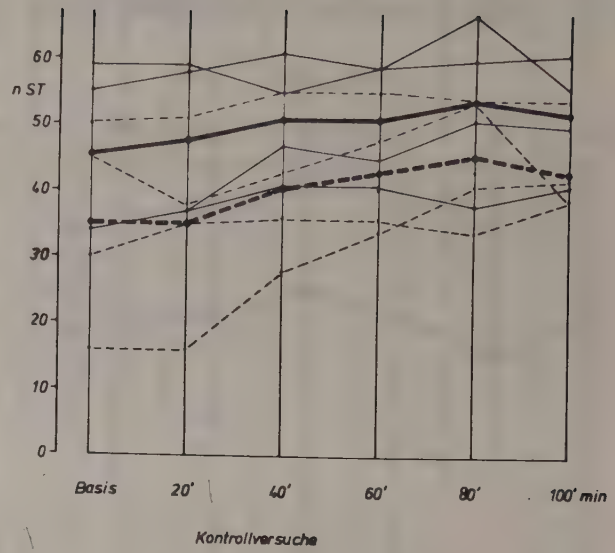


Abb.10: Ausdehnung der Ischämie (60 min nach Occl.)
Kontrollversuche = Leerversuche
(Vgl. Legende zu Abb.4)

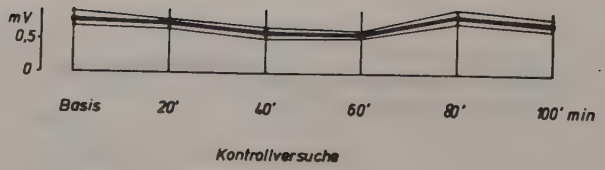


Abb.11:Ausmaß der Ischämie (96 Stunden nach Occl.)
Kontrollversuche = Leerversuche
(Vgl.Legende zu Abb.3)

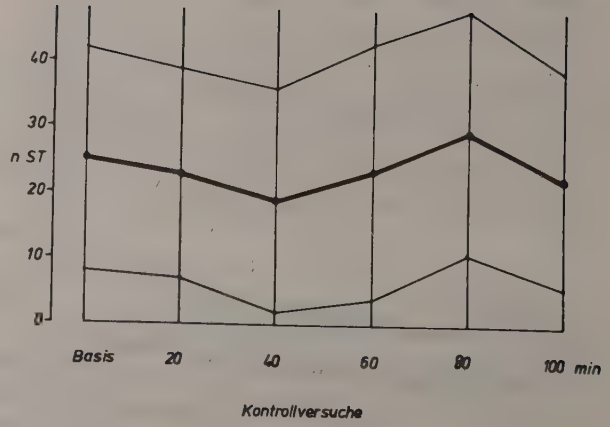


Abb.12:Ausdehnung der Ischämie (96 Stunden nach Occl.)
Kontrollversuche = Leerversuche
(Vgl. Legende zu Abb.4)

Diskussion:

In der vorliegenden Untersuchung wurden nur die elektrokardiographischen Veränderungen nach Infarkt unter dem Einfluß von Canrenoat-Kalium und Digitalis untersucht.

Von den hämodynamischen Befunden ist zusammenfassend zu sagen, daß bei allen Tieren Infarkte mit deutlichen hämodynamischen Auswirkungen erzeugt wurden,wobei allerdings Tiere mit Schocksymptomatik,nach der Definition vonCRONIN und ZSOTER (1967) Tiere,deren arterieller Druck nach Koronarverschluß um 35% oder mehr abfällt und bei denen 30 min nach Infarkt ein Anstieg des enddiastolischen Druckes um 5 mmHg zu verzeichnen ist,nicht verwendet worden sind.Nach Canrenoat-Kalium kam es 1 Stunde nach Gefäßverschluß,aber auch 96 Stunden nach Infarkt zu einer deutlichen Steigerung des Parameters der kontraktiven Myokardfunktion dp/dt max und der kardialen Auswurfleistung.(KÜTTER et al.1974).

Kritik der Methodik:(Ableitungstechnik)

Wie MAROKO et al. (1971) zeigen konnten, haben dieFaktoren, die sich auf den myokardialen $O_2$-Verbrauch auswirken,Einfluß auf das Ausmaß und die Ausdehnung von ST-Segment-Erhöhungen nach experimentellem Myokardinfarkt. Diese Autoren leiteten an 10 - 14 , durch die Gefäßanatomie vorgegebenen Punkten, mit unipolaren EKG-Elektroden das epikardiale EKG ab.Dabei befanden sich zum Teil nur 4 Ableitungspunkte im Infarktareal. Repräsentative Aussagen über Änderungen des Ischämiegeschehens scheinen deshalb problematisch zu sein.

BLEIFELD et al. (1973) verwenden 9 epikardiale Elektroden, die sie unter einem Gummiband angebracht haben,das vor Infarktsetzung mit Ligaturen am Myokard fixiert wurde.Nach Ausbilden eines "buging" dürfte sich der Andruck der Elektroden auf das Myokard verstärken,wodurch eine Beeinflussung der ST-Strecken-Höhe eintreten könnte,wie wir,bei allerdings starkem Elektodenandruck,in Vorversuchen durchaus zeigen konnten.(Abb.2)

Bewertung der Literatur zum experimentellen Myokardinfarkt:

Bei der Bewertung der Literatur,die sich mit dem experimentellen Myokardinfarkt beschäftigt,müssen zwei Fragen berücksichtigt werden,die sich auf die therapeutischen Maßnahmen und auf den Infarktablauf beziehen:

1. Werden die therapeutischen Eingriffe an Tieren mit hämodynamisch wirksamen oder sehr kleinen Infarkten durchgeführt?
2. Werden jeweils nur Angaben zur Änderung des Ischämieausmaßes (EKG) oder der Hämodynamik gemacht,oder werden beide Faktoren,nämlich Ischämieausmaß und Hämodynamik gleichermaßen berücksichtigt?

Vom klinischen Standpunkt aus sind nur Infarkte mit Linksherzinsuffiziens von Interesse,da nur diese Art von Infarkten im Akutstadium behandelt werden müssen.

Tatsächlich weist ein großer Teil der Patienten mit akutem Myokardinfarkt Linksinsuffizienszeichen auf,wie DISSMANN.W. et al.(1967),ROSS (1967) und KARLINER undROSS (1971) zeigen konnten.

Von der Arbeitsgruppe um MAROKO wurden in den letzten Jahren Untersuchungen an hämodynamisch wenig wirksamen,oderInfarkten ohne hämodynamische Auswirkungen vorgenommen,indem ein Teilast

des r.interventricularis anterior der Koronararterie unterbunden wurde.Unterdiesen speziellen Bedingungen wirken Isoproterenol,Glucagon,Bretylium,Strophantin, schrittmacherinduzierte Tachykardien durch Steigerung des $O_2$-Verbrauches infarktvergrößernd (MAROKO et al.1971,LIBBY et al. 1973).

Glucose-Insulininfusionen,Glucoseinfusionen,Propanolol und Practolol wirken infarktverringernd,ablesbar am Ausmaß der Ischämie sowie an mikroskopischen und biochemischen Untersuchungen 24 Stunden nach Gefäßverschluß (MAROKO et al.1972).

Von WATANABE et al.(1972) wurde eine Herabsetzung der Inotropie durch pharmakologische Maßnahmen bewirkt,indem Nembutal und Procainamid verabreicht wurden.Unter diesen Bedingungen wirkt Digitalis infarktverringernd.

Isoproterenol hat in kleinen Dosen einen positiv inotropen Einfluß und bewirkt keine Zunahme der Ischämie.In größeren Dosen wird die Ischämie verstärkt.Auch der günstige Einfluß von Propanolol und Practolol auf die Infarktgröße(MAROKO etal. 1971) verliert an Bedeutung,wenn man bedenkt,daß diese Medikamente die kardiale Dekompensation in klinisch relevanten Dosen beim Patienten verstärken kann und daß damit die Gefahr des kardiogenen Schocks wächst (BALCON 1967).

In der Arbeitsgruppe um HOOD ( HOOD et al. 1967,KUMAR et al. 1972)wurden bei Infarkten mit hämodynamischen Auswirkungen, die in ihrem Ausmaß den von uns mit gleicher Methodik erzeugten Infarkten entsprechen,bei pharmakologischen Interventionen nur die hämodynamischen Veränderungen berücksichtigt.

Da wir meinen,daß das Modell des experimentellen Infarktes nur

dann klinische Relevanz haben kann,wenn 1. Infarkte mit deutlicher hämodynamischer Auswirkung erzeugt werden und 2. eine gleichzeitige Messung der Myokardischämie und der Hämodynamik stattfindet,haben wir dies bei unseren Untersuchung berücksichtigt.
Digitalis kann in Abhängigkeit vom funktionellen Ausgangsstatus des Myokards völlig unterschiedlich wirken:
Beim frischen Infarkt und bei Patienten ohne Linksherzinsuffizienzzeichen bewirkt es keine Steigerung der kardialen Auswurfleistung (KUMAR et al.1970,SCHÜREN et al. 1970 a).
Patienten mit Insuffizienzzeichen dagegen weisen zum Teil eine Steigerung auf (SCHÜREN et al. 1970 b).Ähnlich sind auch die diskrepanten Befunde im Verhalten der Ischämie zu begründen. MAROKO et al.(1971) finden nach Digitalisgabe eine Zunahme,wir sehen bei unseren Untersuchungen keine gerichteten Veränderungen.
Canrenoat-Kalium bewirkt dagegen,wie aus der vorliegenden Untersuchung zu ersehen ist,eine Abnahme der Ischämie,nach 20 min um 22%, nach vorausgehender Digitalisgabe sogar um 45%.
Der ursächliche Mechanismus dieser Wirkung,das heißt für die Verringerung von Ausdehnung und Ausmaß der Myokardischämie unter Canrenoat-Kalium,ist allerdings noch unbekannt.
Setzt man jedoch voraus,daß die ST-Streckenhebungen tatsächlich den Grad der myokardialen Zellschädigung wiedergeben,wofür viele biochemische und elektrophysiologische Untersuchungen sprechen (WEGRIA et al.1949,SAYEN et al.1958,CASE et al. 1958, TOYOSHIMA et al. 1965,SCHEUER und BRACHFELD 1966,MAROKO etal. 1971), so könnte die Verminderung von Ausmaß und Ausdehnung der Myokardischämie durch folgende Wirkungsweisen erklärt werden:

1. Das enddiastolische Volumen nimmt ab und damit die Herzgröße, was eine Reduzierung des $O_2$-Bedarfs bedingt.
2. Das Zellödem im ischämischen Gebiet wird vermindert,die kollaterale Zirkulation wird dadurch gefördert und es kommt somit zu einer besseren Durchblutung des ischämischen Randgebietes.

Diese Erklärungsversuche müssen jedoch noch in weiteren Untersuchungen erforscht werden.

Auch die Frage,ob die vorliegenden Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen ohne weiteres auf den Menschen unter gleichen Bedingungen zu übertragen sind,bedarf weiterer Abklärung.

Literaturverzeichnis:

Balcon,R.,Jewitt,D.E.,Davis,J.P.H.,S.Oram:
A controlled trial of propanolol in acute myocardial infarction. Amer.Heart J.74,582-584,1967

Bleifeld,W., Irnich,W.:
Methode zur epikardialen EKG-Registrierung
Zeitschrift für Kardiologie 62,424-432,1972

Bresnahan.G.F.,Shell,W.E.,Sobel,B.E.,Yoder,R.D.:
Myocardial infarct size in man assessed by serial serum creatine phosphokinase changes
Amer.J.Cardiol.29,255-256,1972

Case,R.B., Roselle,H.A.,Crampton,R.S.:
Relation of ST depression to metabolic and hemodynamic events
Cardiologia 48,32-41,1966

Chimoskey,J.E., Szentivanyi,M.,Zakheim,R.,Barger,A.C.:
Temporary coronary occlusion in conscious dogs: Collateral flow and electrocardiogram
Amer.J.Physiol. 212(5) 1025-1032,1967

Cronin,R.F.P., Zsoter,T.:
Hemodynamik effects of rapid digitalization in experimental shock.
Amer. Heart Journal 69,233-240,1965

Dissmann,W., Buschmann,H.J., Meyer,V.,Thimme,W.,Schröder,R.:
Hämodynamische Veränderungen nach akutem Myokardinfar
Klin.Wochenschrift 45(16), 801-808,1967

Harnarayan,C.,Bennet,M.A.,Pentecost,B.L.,Brewer,B.B.:
Quantitative study of infarcted myocardium in cardiogenic shock.
Brit.Heart Journal 32,728-732,1970

Hood,W.B.,Mc Carthy,B.,Lown,B.:
Myocardial infarction following coronary ligation in dogs:Hemodynamic effects of isoproterenol and acethylstrophantidin.
Circulation Res. 21,191-199,1967

Hood,W.B., Joison,J.,Kumar,R.,Katayama,I.,Neiman,R.S.,Norman,J.C.:
Experimental myocardial infarction.I.Production of left ventricular failure by gradual coronary occlusion in intact conscious dogs
Cardiovasc.Res. 4(1),73-83,1970

Karliner,J.S.,Ross,J.:
Left ventricular performance after acute myocardial infarction
Prog.Cardiovasc.Dis. 13,374-391,1971

Karlsson,J.,Templeton,G.H.,Willerson,J.T.:
Relationship between epicardial S-T segment changes and myocardial metabolism during acute coronary insufficiency
Circulation Res. 32,725-730,1973

Kötter,V.,v.Leitner,E.,Arbeiter,G.,Cordes,R.,Kuhlmann,J.,Schröder,R.:
Untersuchung über die Wirkung von Canrenoat-Kalium (Aldactone pro injectione$^{R}$) und Digoxin auf Hämodynamik und Infarktgröße beim experimentellen Myokardifarkt
Z.Kardiologie,Suppl.1,32,1974

Kostuk,W.J.,Kazamias,T.M.,Gander,M.P.,Simon,A.L.,Ross,J.:
Left ventricular size after acute myocardial infarction Circulat.47,1174-1179,1973

Krayenbühl,H.: Die Dynamik und die Kontraktilität des linken Ventrikels Bibl.Cardiol. 23(Basel),1969

Kumar,R.,Hood,W.B.,Joison,J.,Gilmour,D.B.,Norman,J.C.,Abelman,W.H.:
Experimental myocardial infarction.VI.Efficacy and toxicity in acute and healing phase in intact conscious dogs
J.clin.Invest.49,358-364,1970

Kumar,R.,Sharma,R.K.,Molokhia,F.A.,Norman,J.C.,Inamdar,A.N.;
Messer,J.V.,Abelman,W.H.,Hood,W.B.:
Experimental myocardial infarction.X.Efficacy of glucagon in acute and healing phase in intact conscious dogs:effects on hemodynamic and myocardial oxygen consumption
Circulation 45,55-64,1972

Libby,P.,Maroko,P.R.,Covell,J.W.,Malloch,C.I.,Ross,J.,Braunwald,E.:
Effect of practolol on the extent of myocardial ischemic injury after experimental coronary occlusio n and its effects on ventricular function in the normal and ischaemic heart.
Cardiovasc.Res. 7,167-173,1973

Maroko,P.R.,Kjekshus,J.K.,Sobel,B.E.Watanabe,T.,Covell,J.W.,
Ross,J.,Braunwald,E.:
Factors influencing infarct size following experimenta coronary artery occlusion. Circulation 43,67-82,197

Maroko,P.R.,Libby,P.,Ginks,W.R.,Bloor,C.M.,Shell,W.E.,Sobel,B.E.,
Ross,J.:
Coronary artery reperfusion.I.Early effects of
local myocardial function and the extent of
myocardial necrosis.
J.clin.Invest. 51,2710-2716,1972

Page,D.L.,Caulfield,J.B.,Kastor,J.A.,De Sanctis,R.W.,Sanders,Ch.:
Myocardial changes associated with cardiogenic shock
N.Engl.J.Med. 285(3) 133-137,1971

Ross,J.Jr.,: Left ventricular contraction and the therapy of
cardiogenic shock
Circulation 35,611-613,1967

Sayen,J.J.,Sheldon,W.F.,Peirce,G.Kuo,P.T.:
Polarographic oxygen,the epicardial electro-
cardiogram muscle contraction in experimental
acute regional ischemia of left ventricle
Circulat.Res. 6,779-798,1958

Scheuer,J.,Brachfeld,N.:
Coronary insufficiency: relations between hemodynamic,
electrical and biochemical parameters
Circulat.Res. 18,178-189,1966

Schley,G.,Meesmann,W.,Schulz,F.-W.,Adolphsen,P.:
Das Elektrokardiogramm nach akutem experimentellen
Koronarverschluß in Abhängigkeit von Spontan-
kollateralen des Herzens.
Z.Kreislaufforschumg 60(5),405-420,1970

Schröder,R.,Schüren,K.P.,Biamino,G.,Meyer,V.,Sadee,W.:
Positiv-inotrope Herzwirkung von Aldadien-Kalium (Aldactone pro injectione$^{R}$)
Klin.Wschr. 49,1093-1096,1971

Schröder,R.,Ramdohr,B.,Hüttemann,U.,Schüren,K.P.:
Direkte positiv-inotrope Herzwirkung von Aldactone (Spironolacton,Canrenoat-Kalium)
Dtsch.Med.Wschr. 97,1535-1538,1972

Schüren,K.P.,Ramdohr,B.,v.Leitner,E.,Dennert,J.,Schröder,R.:
Untersuchungen über den Einfluß von Digitalis auf die Hämodynamik des akuten Myokardinfarktes
I. Der unkomplizierte Infarkt
Klin.Wschr. 48,580-590,1970a

Schüren,K.P.,Ramdohr,B.,Dissmann,W.,Buschmann,H.-J.,Schröder,R.:
Untersuchungen über den Einfluß von Digitalis auf die Hämodynamik des akuten Myokardinfarktes
Klin.Wschr. 48,591-597,1970b

Sobel,B.E.,Bresnahan,G.F.,Shell,W.E.,Yoder,R.D.:
Estimation of infarct size and its relation to prognosis
Circulation 46(4),640-648,1972

Toyoshima,H.,Prinzmetal,M.,Horika,M.,Kobayashi,T.,Mizuma,Y.
Nakayama,R.,Yamada,K.:
The nature of normal and abnormal electrocardiograms
Arch.Intern.Med. 115, 4-16,1965

Watanabe,T.,Covell,J.W.,Maroko,P.R.,Braunwald,E.,Ross,J.:
Effects of increased aterial pressure and positive inotropic agents on the severity of myocardial ischemia in the acutely depressed heart
Amer.J.Cardiol. 30(4),371-377,1972

Weber,K.T.,Ratshin,R.A.,Janicki,J.S.,Rackley,C.,Russel,R.:
Left ventricular dysfunction following acute myocardial infarction
Amer.J.Med. 54,697-705,1973

Wegria,R.,Segers,M.,Keating,R.,Ward,H.P.:
Relationship between the reduction in coronary flow and the appearance of electrocardiographic changes
Amer.Heart J. 38,90-96,1949

## Lebenslauf

Am 3.4.1949 wurde ich als Sohn des Betriebsleiters Rudi Cordes und dessen Ehefrau Ria,geborene Urban,in Fleckenberg (NRW) geboren.

Wegen des häufigen Ortswechsels meiner Familie besuchte ich folgende Schulen: Volksschulen in Fredeburg und Bischofsheim, Gymnasien in Rüsselsheim,Ettlingen und Germersheim.Schließlich legte ich am 29.7.68 am Neusprachlichen Gymnasium in Germersheim die Reifeprüfung ab.Im Wintersemester 68/69 begann ich das Studium der Naturwissenschaften(Chemie,Biologie und Physik) an der Universität in Mainz.Im Wintersemester 69/70 wurde ich zum Medizinstudium zugelassen.Am 28.9.71 bestand ich die ärztliche Vorprüfung in Mainz. Danach wechselte ich über an die Freie Universität in Berlin,wo ich mein Studium fortsetzte.

Das Staatsexamen bestand ich am 7.8.1975.

Seit dem 1.9.1975 arbeite ich als Medizinalassistent am Städtischen Krankenhaus Am Urban in Berlin-Kreuzberg.

Schnelldruck Steglitz
Berlinickestraße 14-15
1000 Berlin 41

Druck: Schnelldruck Steglitz, 1 Berlin 41,
Berlinickestraße 14-15, Tel.: 791 80 80